

Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Postępy w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Progress in the management of malignant pleural mesothelioma

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
tel.: (022) 546 21 69
e-mail: maciekk@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

W ciągu następnych 10–20 lat istnieje prawdopodobieństwo wzrostu zachorowalności na złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Chociaż nowotwór ten występuje rzadko, stanowi wyzwanie dla lekarzy ze względu na wciąż niezadowalające wyniki leczenia. W chwili ustalenia rozpoznania, po wielu latach ekspozycji na działanie azbestu, złośliwy międzybłoniak opłucnej jest ograniczony do połowy klatki piersiowej. Jednak rozległość nowotworu sprawia, że rzadko jest możliwe całkowite wycięcie zmian. Ponadto rola obydwu metod leczenia miejscowego (chirurgicznego i promieniami) nie jest ostatecznie ustalona. Stosowanie chemioterapii nie przynosiło przez wiele lat zadowalających wyników. Ostatnio uzyskano zachęcające wyniki dotyczące stosowania antymetabolitów nowej generacji. Niezależnie od ograniczonej skuteczności każdej z wymienionych metod stosowanych pojedynczo, terapia skojarzona może wpłynąć na poprawę przeżycia i jakości życia chorych. Celem artykułu jest przedstawienie obecnych poglądów na temat możliwości wykorzystania różnych metod leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej, szczególnie ich współdziałania w ramach leczenia skojarzonego.

Słowa kluczowe: złośliwy międzybłoniak opłucnej, leczenie skojarzone, leczenie chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia

ABSTRACT

The incidence of malignant pleural mesothelioma is likely to increase over the next 10–20 years. Although relatively uncommon, it represents a challenge due to still unsatisfactory prognosis. Once diagnosis is made, many years after asbestos exposure, malignant pleural mesothelioma usually tends to remain confined to the hemithorax. However, the locoregional extent of disease is wide and curative resection is feasible very seldom. Moreover, the role of both local treatment modalities (surgery and radiotherapy) is unsettled definitely. Chemotherapy has been disappointing for years. However, very recently it has shown promising activity with the use of new generation antimetabolites. Although each single therapeutic modality has limited value, a combined approach may improve survival and quality of life. This overview is aiming to present current views on the use of different modalities in the treatment of malignant pleural mesothelioma, in particular their integration within combined management.

Key words: malignant pleural mesothelioma, combined treatment, surgery, radiotherapy, chemotherapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
Tom 1, nr 3, 132–140
Copyright © 2005 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Złośliwy międzybłoniak opłucnej występuje rzadko, ale jego częstość charakteryzuje się stałym wzrostem. Współczynniki zachorowalności na świecie mieszczą się w granicach 0,23–1,02/100 000 u kobiet i 1,1–5,33/100 000 u mężczyzn [1]. Ze względu na niepełne dane Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce trudno jest określić rzeczywistą zachorowalność. Można przyjąć, że rzeczywista liczba zachorowań wynosi około 200 rocznie [2]. Wzrost zagrożenia w Polsce potwierdza fakt rejestrowania około 120 zgonów z powodu międzybłoniaka opłucnej w połowie lat 80. i około 170 zgonów w połowie lat 90. ubiegłego wieku.

U około 70–80% chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej wywiad wskazuje na wieloletnią ekspozycję na działanie azbestu, a szczególnie włókien z grupy amfiboli (w tej grupie najsilniejsze działanie karcynogenne wykazuje krocydolit, czyli azbest „niebieski” wydobywany w Republice Południowej Afryki i Australii). Nowotwór rozwija się przez wiele lat (ponad 95% przypadków rozwija się po przynajmniej 20-letnim okresie latencji). Z drugiej strony, narażenie na działanie azbestu nie jest jedynym czynnikiem etiopatogenetycznym. Choroba dotyczy jedynie około 5% wszystkich osób narażonych na działanie azbestu, a do potencjalnych czynników współuczestniczących należą wirus SV40 (*simian virus 40*), promieniowanie jonizujące i inne minerały (np. beryl i dwutlenek krzemu) [3]. Mutagenny wpływ złożeń azbestu na komórki międzybłoniaka powoduje wystąpienie wielu zaburzeń genetycznych i epigenetycznych, natomiast genom wirusa SV40 koduje białka Tag (*large T antigen*) oraz tag (*small T antigen*) o działaniu karcinogennym [4].

W obrazie morfologicznym złośliwego międzybłoniaka opłucnej wyróżnia się trzy typy histologiczne: nabłonkowy (ok. 55%), mieszany (ok. 30%) i mięsakowaty (ok. 15%). Różnią się one zasadniczo pod względem rokowniczym — mediana czasu przeżycia chorych z rozpoznaniem typu nabłonkowego wynosi około 17 miesięcy, a typu mięsakowatego nie przekracza 6 miesięcy (pośrednie rokowanie dotyczy chorych na międzybłoniaka mieszanego — 12 miesięcy). W diagnostyce mikroskopowej zasadnicze znaczenie ma odróżnienie od łagodnych rozrostów międzybłoniaka i innych złośliwych nowotworów (zwłaszcza raka gruczołowego) oraz określenie histologicznego typu złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Różnice w zakresie rokowania poszczególnych typów histologicznych mają znaczenie podczas wyboru metody leczenia. Dlatego rozpoznanie należy ustalać na podstawie oceny obrazów histologicznego i immunohistochemicznego oraz informacji klinicznych (w tym wyników badań rentgenograficznych). Na podstawie badań immunohistochemicznych stosowanych w diagnostyce różnicowej złośliwego międzybłoniaka ocenia się

antygeny obecne w komórkach międzybłoniaka (kalretynina, wimentyna, cytokeratyny, mezotelina, trombo-modulina) [5].

Złośliwy międzybłoniak opłucnej początkowo rozwija się wolno i często bezobjawowo, a wystąpienie duszności i bólu klatki piersiowej wskazuje na zaawansowanie choroby. Objawy naciekania opłucnej i otrzewnej występują u około 70% chorych. Najważniejszą metodą diagnostyki obrazowej jest badanie za pomocą komputerowej tomografii klatki piersiowej i jamy brzusznej, które umożliwia określenie zaawansowania nowotworu i jest niezbędne w kwalifikacji do leczenia chirurgicznego. Natomiast wideotorakoskopia pozwala na pobranie materiału do badania mikroskopowego i ocenę zaawansowania miejscowego [5].

Obecnie obowiązuje klasyfikacja zaawansowania wprowadzona przez *International Mesothelioma Interest Group* [6], która w porównaniu z wcześniejszymi systemami klasyfikacyjnymi dzieli chorych z rozpoznaniem złośliwego międzybłoniaka opłucnej na bardziej jednolite grupy (tab. 1, 2). Klasyfikacja opiera się na ocenie zmiany pierwotnej (cecha T), węzłów chłonnych (cecha N) oraz przerzutów w odległych narządach (cecha M) i umożliwia bardziej precyzyjne odróżnienie chorych kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego na podstawie charakterystyki cech T oraz N. W praktyce klinicznej możliwość podjęcia pierwotnego leczenia chirurgicznego wyklucza stwierdzenie cechy T4 oraz zajęcie węzłów chłonnych.

W przebiegu złośliwego międzybłoniaka opłucnej na rokowanie wpływa wiele czynników, które zależą od chorego i nowotworu. Wśród czynników pierwszej grupy pozytywny wpływ ma wiek poniżej 55. roku życia, stopień sprawności 0 lub 1 według skali Zubroda, płeć żeńska, ubytek masy ciała nie większy niż 10% wartości należnej oraz prawidłowe wartości liczby krwinek białych i płytek krwi. Natomiast do czynników, które zależą od nowotworu i charakteryzują się korzystnym wpływem rokowniczym, należą niski stopień zaawansowania (stopień I i prawdopodobnie stopień II), typ nabłonkowy oraz nieobecność komórek międzybłoniaka w płynie z jamy opłucnej. Grupy *European Organisation for Treatment and Research in Cancer* (EORTC) i *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) opracowały systemy szacowania rokowania, w których uwzględniono większość wymienionych czynników (tab. 3) [7–9]. Rokowanie chorych różni się istotnie w zależności od konfiguracji wymienionych czynników — mediana przeżycia wynosi od 6 miesięcy w stadium zaawansowanym do 18 miesięcy w stadium wczesnym, chociaż z uwagi na powolny przebieg naturalny nowotworu szacowanie przeżycia może mieć bardzo przybliżony charakter [6]. Na podstawie czynników dostępnych obecnie nie można całkowicie określić rokowania, dlatego należy je uzupełnić nowymi czynnikami o charakterze molekularnym.

Tabela 1. Opis zmiany pierwotnej, węzłów chłonnych i przerzutów w złośliwym międzybłoniaku opłucnej według systemu TNM**Table 1.** Primary lesion, lymph node, and metastasis descriptions in malignant pleural mesothelioma according to the TNM system

Guz pierwotny (T)	
T1	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z naciekaniem lub bez opłucnej trzewnej: T1a — zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie (śródpierście, przepona) bez naciekania opłucnej trzewnej; T1b — zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie (śródpierście, przepona) z ogniskowym naciekaniem opłucnej trzewnej
T2	Zajęcie opłucnej ściennej po jednej stronie z przynajmniej jedną z niżej wymienionych cech: rozlane naciekanie opłucnej trzewnej (łącznie ze szczeliną); naciekanie mięszu płuca; naciekanie mięśni przepony
T3	Zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną z niżej wymienionych cech: naciekanie powięzi wewnętrzzpiersiowej; naciekanie tkanki tłuszczowej śródpierścia; pojedyncze ognisko wnikania w tkanki miękkie ściany klatki piersiowej; naciekanie osierdzia bez przekraczania jego pełnej grubości
T4	Zajęcie opłucnej po jednej stronie z przynajmniej jedną z niżej wymienionych cech: rozlane lub wieloogniskowe naciekanie tkanek miękkich ściany klatki piersiowej; naciekanie żebra; przechodzenie nacieku przez przeponę na otrzewną; naciekanie struktur śródpierścia; bezpośrednie naciekanie przeciwległej opłucnej; naciekanie kręgosłupa; naciekanie pełnej grubości osierdzia; obecność komórek nowotworowych w płynie osierdziowym; naciekanie mięśnia sercowego; naciekanie splotu barkowego
Węzły chłonne (N)	
N0	Przerzuty w węzłach chłonnych nieobecne
N1	Przerzuty w jednym lub wielu węzłach chłonnych wewnątrzplucnych lub wnęki płuca
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych rozwidlenia tchawicy i/lub węzłach chłonnych przymostkowych lub węzłach chłonnych śródpierścia po tej samej stronie
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpierścia i przymostkowych po stronie przeciwnej, przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych i/lub węzłach chłonnych okolicy mięśni pochyłych po tej samej lub przeciwnej stronie
Przerzuty (M)	
M0	Przerzuty w odległych narządach nieobecne
M1	Przerzuty w odległych narządach obecne

Tabela 2. Klasyfikacja zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej według systemu TNM**Table 2.** Staging classification in malignant pleural mesothelioma according to the TNM system

Stopień	T	N	M
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
IV	T4	każde N	M0
	każde T	N3	M0
	każde T	każde N	M1

Tabela 3. Patologiczno-kliniczne czynniki rokownicze w złośliwym międzybłoniaku opłucnej**Table 3. Pathological-clinical prognostic factors in malignant pleural mesothelioma**

Czynnik	Curran [7]	Herndon [8]	Edwards [9]
Typ histologiczny (nabłonkowaty wobec innego)	+	+	+
Stopień sprawności (0–1 vs. 2–3)	+	+	+
Płeć (żeńską vs. męską)	+		+
Leukocyty (norma vs. wartość podwyższona)	+		+
Hemoglobina (norma vs. obniżona)		+	+

Leczenie

Leczenie chirurgiczne

W praktyce klinicznej chorych ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej można leczyć chirurgicznie w zależności od sytuacji klinicznej, wykonując doszczętną resekcję zmian lub uzyskując okresowe złagodzenie duszności lub innych dolegliwości. Leczenie z założeniem doszczętnym jest możliwe u niespełna 10% wszystkich chorych. Najczęściej podejmuje się chirurgiczne leczenie paliatywne, co wynika z charakterystyki zaawansowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej w momencie rozpoznania. Duszność związaną z obecnością wysiękowego płynu w jamie opłucnej można okresowo zmniejszyć, wykonując obliterację (pleurodezę) pod warunkiem zachowanej ruchomości płuca, przy czym najlepszą metodą jest instalacja talku drogą wideoskopii [10]. Doszczętne leczenie chirurgiczne może polegać na wykonaniu zewnątrzopłucnowej pneumonektomii lub pleurektomii z dekortykacją. Dotychczas nie oceniono wartości wymienionych metod leczenia chirurgicznego w ramach badań randomizowanych z powodu ich rzadkiego podejmowania. Nie przeprowadzono również randomizowanych badań, w których porównano by leczenie chirurgiczne ze stosowaniem metod zachowawczego postępowania. Dostępne informacje pochodzą jedynie z prospektywnych badań II fazy lub analiz retrospektywnych, co nie dostarcza odpowiedniego poziomu dowodów naukowych. Trudności potęguje stosowanie różnych systemów klasyfikacji zaawansowania nowotworu w badaniach, które z powodu niewielkiej częstości występowania złośliwego międzybłoniaka opłucnej realizowano często przez kilka dekad. Zewnątrzopłucnowa pneumonektomia, preferowana w ostatnich latach przez niektóre ośrodki, jest postępowaniem o większej rozległości (blokowe usunięcie płuca, opłucnej ściennej, osierdžia i części przepony) niż pleurektomia i charakteryzuje się nadal wysokim ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań. Sugarbaker i wsp. przedstawili wyniki leczenia chirurgicznego 496 chorych ze

złośliwym międzybłoniakiem opłucnej, w tym 328 chorych poddanych zewnątrzopłucnowej pneumonektomii [11]. Mimo zachowania starannych zasad kwalifikacji do leczenia (mediana wieku wynosząca 58 lat, nieobecność dodatkowych chorób i wysoki stopień sprawności), w ocenianej grupie stwierdzono poważne powikłania u 60% chorych, a wskaźnik śmiertelności szpitalnej wyniósł 4% (choć był niższy niż we wcześniejszych doniesieniach). Pleurektomia (usunięcie całej opłucnej od szczytu płuca do przepony i osierdžia w przypadku podejrzenia jego naciekania) jest postępowaniem związanym z nieco niższym odsetkiem powikłań (śmiertelność 1,5–2%). W związku z tym należy potwierdzić, że zewnątrzopłucnowa pneumonektomia jest postępowaniem przynoszącym istotną poprawę w zakresie przeżycia przy zachowaniu możliwej do akceptacji jakości życia chorych. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań prospektywnych oraz analiz retrospektywnych wykazują, że mediana czasu całkowitego przeżycia chorych po zewnątrzopłucnowej pneumonektomii mieści się w granicach 9–21 miesięcy, a wskaźnik przeżycia 2-letniego wynosi 10–45% (odpowiednie wskaźniki dla chorych poddawanych pleurektomii wynoszą 9,8–21 miesięcy i 11–40%, a więc są porównywalne). Brakuje również wiarygodnego określenia wskazań do wykonywania obydwu rodzajów operacji — część autorów uważa, że zewnątrzopłucnowa pneumonektomia jest wskazana u chorych z nowotworem o większej objętości i naciekaniem szczelin międzypłatowych i można ją wykonywać w przypadku zmian mniej masywnych ze współistnieniem znacznej objętości płynu w jamie opłucnej. Okazuje się, że rola agresywnego leczenia chirurgicznego stosowanego samodzielnie nie jest obecnie definitywnie wyjaśniona, dlatego rozważa się celowość podejmowania leczenia chirurgicznego w ogóle i wskazania do poszczególnych rodzajów operacji [12]. Nie istnieją również przekonujące dowody, które uzasadniałyby wykonywanie zabiegów cytoredukcyjnych w celu zmniejszenia objętości nowotworu przed planowanym leczeniem zachowawczym, chociaż upowszechnienie wideoskopii niewątpliwie może się przyczynić do rozwoju takiego podejścia.

Radioterapia

Teoretycznie radioterapię można wykorzystać w przypadku złośliwego międzybłoniaka opłucnej z założeniem wyłącznego leczenia radykalnego, zapobiegania powstaniu ognisk nowotworu w kanale biopsji oraz w bliźnie po torakoskopii lub w celu uzyskania efektu paliatywnego (łagodzenie bólu wywołanego naciekaniem ściany klatki piersiowej), a także w skojarzeniu z innymi metodami w ramach postępowania skojarzonego. Radioterapia, stosowana samodzielnie, nie ma zastosowania w praktyce klinicznej z uwagi na trudności w podaniu dawki promieniowania wystarczającej do uzyskania kontroli nowotworu (np. 40–50 Gy na obszar opłucnej i śródpiersia z dodatkową dawką na obszar masywnych zmian do dawki całkowitej 60–70 Gy). Zastosowanie dawek w tym zakresie jest praktycznie niemożliwe z powodu wysokiego ryzyka uszkodzenia serca, rdzenia kręgowego i innych sąsiadujących narządów krytycznych [5]. Stosowanie „profilaktycznej” radioterapii lokalnej z zastosowaniem małych dawek po biopsji lub torakoskopii nie jest powszechnie akceptowane z uwagi na sprzeczne wyniki kontrolowanych badań [13, 14]. Interpretacja informacji pochodzących z piśmiennictwa na temat napromieniania pooperacyjnego stosowanego w celu poprawy miejscowej kontroli nowotworu jest trudna, ponieważ dotychczasowe badania obejmowały niewielkie grupy pacjentów i nie przeprowadzono żadnego badania z losowym doбором chorych. Na podstawie powyższych faktów można stwierdzić, że jedynym powszechnie przyjmowanym wskazaniem do radioterapii jest jej wykorzystanie paliatywne w celu zmniejszenia bólu ściany klatki piersiowej związanego z jej naciekaniem.

Chemioterapia

Stosowanie chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym międzybłoniakiem opłucnej przez wiele lat uważano za postępowanie o bardzo niskiej skuteczności. Trudności w akceptacji tej metody wynikały z faktu stosunkowo niskiej wrażliwości tego nowotworu na działanie leków cytotoksycznych, a także z trudności w ocenie rzeczywistej odpowiedzi wobec płaszczyznowego typu wzrostu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i częstego współistnienia znacznej objętości płynu w jamie opłucnej, co dodatkowo utrudnia ocenę odpowiedzi. Obiektywne trudności w ocenie odpowiedzi potęguje stosowanie różnych kryteriów klasyfikacyjnych. Dopiero wprowadzenie zmodyfikowanego systemu *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) może w przyszłości pomóc w określeniu rzeczywistej wartości paliatywnej chemioterapii [15]. Ponadto u chorych na zaawansowanego międzybłoniaka opłucnej często występuje wiele negatywnych czynników rokowniczych (np. ubytek masy ciała lub niski stopień sprawności).

W przedstawionej w 2002 roku analizie wszystkich doświadczeń klinicznych dotyczących chemioterapii w złośliwym międzybłoniaku opłucnej uwzględniono wyniki 83 badań. Wykazano, że w dotychczasowych badaniach cisplatyna była najbardziej aktywnym lekiem stosowanym pojedynczo (23,2%; 95% CI [*confidence interval*] 19,7–26,8%) oraz w skojarzeniu z dokсорubicyną (28,5%; 95% CI 21,3–35,7%) [16]. Poprawa negatywnego wizerunku chemioterapii w przypadku złośliwego międzybłoniaka opłucnej wiąże się z wprowadzeniem antymetabolitów nowej generacji. Gemcytabina, analog pirymidyn, stosowana w monoterapii prowadzi do uzyskania odpowiedzi u niewielkiego odsetka chorych. Natomiast lepsze wyniki uzyskano w przypadku łącznego stosowania tego leku z cisplatyną, co wiąże się z ich synergizmem. Wskaźniki odpowiedzi mieściły się w granicach 15–48%, chociaż tego ostatniego wyniku nie powtórzono w żadnych innych badaniach. Mediana czasu całkowitego przeżycia chorych w dotychczasowych badaniach z zastosowaniem gemcytabiny i cisplatyny mieściła się w przedziale 7,5–10 miesięcy [17]. Istotny postęp wiązał się niewątpliwie z wprowadzeniem pemetreksedu, który należy do grupy analogów kwasu foliowego. Z powodu obiecujących badań II fazy przeprowadzono badanie III fazy, w którym porównano cisplatynę w monoterapii i schemat złożony z cisplatyny i pemetreksedu [18]. W zakresie wszystkich wskaźników stwierdzono znamienne różnice na korzyść schematu z pemetreksesem w porównaniu z monoterapią cisplatyną — odpowiednio odpowiedzi 41,3 i 16,7% ($p < 0,0001$), mediana czasu przeżycia do progresji 5,7 i 3,9 miesiąca ($p = 0,001$), mediana czasu całkowitego przeżycia 12,1 i 9,3 miesiąca ($p = 0,02$). Wyniki cytowanego badania krytykowano, ponieważ autorzy założyli, że porównują schemat wielolekowy z cisplatyną w monoterapii oraz przedstawiają wyniki uzyskane u wszystkich chorych otrzymujących cisplatynę i pemetrekse (początkowo chorzy nie otrzymywali suplementacji witaminą B₁₂ i kwasem foliowym, co wprowadzono podczas badania z uwagi na występowanie działań niepożądanych; mediany czasu całkowitego przeżycia chorych leczonych z suplementacją wyniosły 13,3 oraz 10,0 miesięcy i różnica między nimi nie była znamienna; $p = 0,05$). Ponadto w analizie chorych wykazano poprawę jakości życia pacjentów leczonych za pomocą pemetreksedu, chociaż informacje na ten temat przedstawiono jedynie w postaci doniesienia zjazdowego. Niezależnie od wspomnianych zastrzeżeń na uwagę zasługuje wysoki odsetek obiektywnych odpowiedzi w grupie chorych leczonych z udziałem pemetreksedu (ok. 40%), co jest obiecujące w aspekcie możliwości wykorzystania chemioterapii z założeniem przedoperacyjnym. Wydłużenie przeżycia chorych otrzymujących cisplatynę i pemetrekse jest stosunkowo niewielkie (niespełna 3 miesiące) w porównaniu z cisplatyną, chociaż różnica ta w cytowanym

badaniu osiągnęła znamienność statystyczną. Szczególnie istotne jest pytanie o wpływ leczenia na jakość życia chorych, ponieważ obiektywne korzyści dotyczące niewielu chorych mogą się zmniejszyć w odniesieniu do ogólnej populacji chorych wobec toksyczności u wielu z nich. Zastrzeżenie to odnosi się do wszystkich form chemioterapii chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej. W związku z tym istotne będą wyniki realizowanego obecnie badania brytyjskiego o liczebności ocenianych grup chorych wystarczającej dla statystycznego porównania paliatywnych efektów chemioterapii i aktywnego leczenia objawowego. Wstępne wyniki, które przedstawiono w 2004 roku, uzasadniają prowadzenie takiego badania przede wszystkim pod względem wiarygodności skali oceny jakości życia oraz z uwagi na zadowalający efekt w grupie chorych leczonych wyłącznie objawowo (np. kontrola duszności u 48% chorych) [18]. Postępy w leczeniu systemowym złośliwego międzybłoniaka opłucnej wiążą się z wprowadzaniem innych leków cytotoksycznych (np. raltitrexed) oraz leków ukierunkowanych zgodnie z charakterystyką molekularną w tym nowotworze (leki celowane). Przykładem wykorzystania leczenia celowanego może być stosowanie inhibitorów angiogenezy, co uzasadnia bardzo wysoka ekspresja czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) stwierdzana w złośliwych międzybłoniakach. Przedstawione jedynie w postaci doniesienia zjazdowego wstępne wyniki stosowania bewacyzumabu, przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw VEGF, w skojarzeniu z chemioterapią, są bardzo obiecujące.

Leczenie skojarzone

Skojarzone postępowanie w przypadku złośliwego międzybłoniaka opłucnej obejmuje stosowanie leczenia chirurgicznego (pleurektomii lub pneumonektomii zewnątrzpłucnowej) łącznie z chemioterapią śródoperacyjną, leczenia chirurgicznego z następową chemioterapią i/lub radioterapią oraz wstępnej chemioterapii przed leczeniem chirurgicznym, które można następnie uzupełnić radioterapią i dalszą chemioterapią. Inne metody postępowania skojarzonego (np. leczenie chirurgiczne uzupełnione terapią fotodynamiczną lub immunomodulacją) okazały się całkowicie bezwartościowe lub znajdują się w bardzo wczesnym okresie badań.

Pleurektomia z uzupełniającą radioterapią

Od pierwszych prób wykorzystania radioterapii w uzupełnieniu leczenia chirurgicznego międzybłoniaka opłucnej upłynęły ponad 2 dekady. W ramach badania prowadzonego w *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) chorych po pleurektomii poddawano implantacji izotopów (^{125}I — implantacja stała lub ^{192}Ir —

implantacja czasowa), a następnie napromienianiu z zewnątrz. Dzięki takiemu postępowaniu osiągnięto medianę czasu przeżycia wynoszącą 21 miesięcy, a chory stosunkowo dobrze tolerowali leczenie [19]. Wspomniane obserwacje nie mają zbyt wielkiego znaczenia, ponieważ opierają się na analizie stosunkowo niewielkiej grupy 41 chorych, a w publikacji nie przedstawiono odległych wyników.

Nowe możliwości wykorzystania pooperacyjnej radioterapii u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej wiąże się z napromienianiem konformalnym. Lee i wsp. stosowali u 26 chorych radioterapię śródoperacyjną (dawka 1500 cGy) i po upływie 1–2 miesięcy napromienianie z zewnątrz (dawka 4100 cGy). Celem radioterapii śródoperacyjnej z wykorzystaniem jednorazowej dawki promieniowania elektronowego było ograniczenie ryzyka uszkodzeń popromiennych mięszu płucnego przy jednoczesnej możliwości uzyskania wysokiej dawki w obszarze docelowym. Uzyskano wyniki zachęcające (mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 18 miesięcy, mediana czasu przeżycia do progresji — 12 miesięcy), ale należy je potwierdzić w ramach dłuższej obserwacji [20]. Istotnym aspektem tego doniesienia było zastosowanie metody modulacji intensywności dawki promieniowania, co przyczynia się również do oszczędzenia prawidłowych tkanek w otoczeniu nowotworu.

Zewnątrzpłucnowa pneumonektomia z uzupełniającą radioterapią

Napromienianie po zewnątrzpłucnowej pneumonektomii jest teoretycznie uzasadnione. U chorych po usunięciu płuca i połowy przepony nie występuje ryzyko powikłań popromiennych mięszu płucnego (stan po resekcji płuca). Ponadto znacznie ograniczone jest ryzyko powikłań popromiennych w obrębie wątroby i w konsekwencji możliwe jest podanie wyższej dawki na dolne okolice opłucnej, gdy nie występuje czynnik utrudniający prawidłowe zaplanowanie leczenia — ruchomość przepony (stan po resekcji połowy przepony). Badacze z MSKCC po 3–5 miesiącach od zewnątrzpłucnowej pneumonektomii stosowali u 54 chorych napromienianie połowy klatki piersiowej do dawki 5400 cGy. Mediana czasu przeżycia wyniosła 17 miesięcy, a w przypadku chorych w I i II stopniu zaawansowania osiągnęła 33,8 miesiąca. Nawroty miejscowe wystąpiły tylko u 13% chorych [21].

Pleurektomia z uzupełniającą chemioterapią

Prospektywne badania z zastosowaniem chemioterapii pooperacyjnej dotyczyły chorych poddawanych zewnątrzpłucnowej pneumonektomii lub pleurektomii, a oprócz chemioterapii stosowano w nich również inne

metody leczenia uzupełniającego (radioterapia, immunoterapia, terapia fotodynamiczna). Najważniejszym celem tych badań było porównanie obydwu wymienionych metod leczenia chirurgicznego. Z tego względu na podstawie wyników wymienionych badań nie można określić rzeczywistego wpływu chemioterapii na ogólne wyniki leczenia.

Jedno z niewielu badań prospektywnych II fazy, zakładających stosowanie jednakowej metody leczenia chirurgicznego (pleurektomia) w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna i mitomycyna stosowane drogą dopłuczną oraz systemowo), pochodzi z MSKCC [22]. Wyniki tego badania obejmującego zaledwie 27 chorych (mediana czasu całkowitego przeżycia 17 miesięcy, wskaźnik przeżycia 2-letniego 44% i fakt nawrotu miejscowego u większości chorych), zdaniem jego autorów nie stanowiły dowodu uzasadniającego stosowanie skojarzonego leczenia chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

Niezadowolający wynik uzyskano również w badaniu włoskim, które zakładało stosowanie chemioterapii dopłucnowej (cisplatyna i cytarabina) bezpośrednio po pleurektomii i następnie chemioterapii systemowej (epirubicyna i mitomycyna). Mediana czasu przeżycia do wystąpienia progresji wyniosła 7,4 miesiąca, a mediana czasu całkowitego przeżycia jedynie 11,5 miesiąca [23].

Zewnątrzopłucnowa pneumonektomia z uzupełniającą chemioterapią i radioterapią

Wartość chemioterapii uzupełniającej zewnątrzopłucnową pneumonektomię po raz pierwszy oceniano w ramach retrospektywnych analiz grup z Bostonu, w których wykazano zbliżone mediany czasu całkowitego przeżycia chorych leczonych za pomocą chemioterapii lub bez niej. Mediany te wyniosły 18 [24] i 19 miesięcy [25]. Celem pierwszej z wymienionych analiz było określenie czynników prognostycznych — w analizie wielowariantowej wykazano, że oprócz dobrego stopnia sprawności, typu nabłonkowego oraz krótszego niż 6 miesięcy okresu między wystąpieniem objawów i ustaleniem rozpoznania zastosowanie chemioterapii miało znamienne korzystny wpływ na rokowanie [24]. W badaniu Sugarbakera i wsp. chorym podawano 4–6 cykli cyklofosfamid, doksorubicyny i cisplatyny lub paklitakselu i karboplatyny, a następnie napromieniano ich [25]. Wskaźniki przeżycia 2-letniego i 5-letniego wyniosły 38% i 15%, a mediana czasu całkowitego przeżycia — 19 miesięcy. Czynniki, które istotnie wpływały na przeżycie były typ nabłonkowy międzybłoniaka, doszczętna resekcja z marginesem wolnym od nowotworu i nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych pozaopłucnowych. W analizie wielowariantowej nie wykazano natomiast znamiennego wpływu na wyniki w następstwie zastosowania chemioterapii pooperacyjnej.

W obserwacjach grupy włoskiej [26] nie potwierdzono cytowanych wyników uzyskanych przez badaczy z Bostonu [25], ponieważ po zastosowaniu podobnego protokołu leczenia wykazano prawie 10-miesięczną medianę czasu przeżycia całkowitego. Uzyskanie niezadowolającego wyniku autorzy tłumaczyli zaawansowaniem choroby w stopniu III u 50% chorych.

W badaniu grupy niemieckiej stosowano pooperacyjną chemioterapię (doksorubicyna, cyklofosfamid, windezyyna) oraz radioterapię (45–60 Gy) lub jedynie obserwację, przy czym nie prowadzono losowego doboru chorych [27]. Badaniem objęto 132 chorych, którzy pod względem czynników rokowniczych (wiek, stopień sprawności) reprezentowali optymalną grupę. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 13 miesięcy w grupie leczonych pooperacyjnie i 7 miesięcy w grupie chorych obserwowanych.

Leczenie chirurgiczne poprzedzone chemioterapią

Pierwsze próby stosowania wstępnej chemioterapii przed leczeniem chirurgicznym chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej nie były zachęcające z powodu ograniczonej skuteczności oraz istotnej toksyczności tradycyjnej chemioterapii w połączeniu z planowanym bardzo agresywnym leczeniem chirurgicznym. Ograniczenia odnosiły się szczególnie do przedoperacyjnego stosowania doksorubicyny z uwagi na fakt częstego występowania poważnych zaburzeń rytmu serca u chorych poddawanych zewnątrzopłucnowej pneumonektomii (20–40%). Z tych przyczyn pierwsze badania koncentrowały się na wykorzystaniu chemioterapii w leczeniu pooperacyjnym. Wprowadzenie antymetabolitów nowej generacji (gemcytabina, pemetreksed) i obiecujące wskaźniki odpowiedzi oraz korzystny profil tolerancji tych leków stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodnymi platyny skłoniło do podjęcia badań nad wstępną chemioterapią. Wader i wsp. [28] w ramach badania II fazy stosowali 3 cykle wstępnej chemioterapii złożonej z gemcytabiny i cisplatyny w rytmie 28-dniowym, a po zewnątrzopłucnowej pneumonektomii dodatkowo radioterapię. Spośród 19 chorych (zaawansowanie w stopniach T1-3 i N0-2; kategoria wysokiego ryzyka wg klasyfikacji EORTC stwierdzona u 17 chorych) odpowiedź uzyskano u 6 (32%), leczenie chirurgiczne podjęto u 16, a radioterapię zastosowano u 13. Poważne powikłania okołoperacyjne dotyczyły 6 chorych, ale nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w okresie okołoperacyjnym. Mediana czasu przeżycia całkowitego w chwili przedstawienia wyników wyniosła 23 miesiące, a wskaźnik przeżycia 24-miesięcznego 77%. Były to wyniki lepsze od obserwowanych po zastosowaniu chemioterapii pooperacyjnej. Cytowane wyniki były zgodne z obserwacjami przedsta-

wionymi przez de Perrota i wsp. [29], którzy uzyskali przeżycie roczne u 74% chorych. Natomiast Krug i wsp. [30] wykorzystali w ramach wstępnej chemioterapii pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną. Po podaniu 4 cykli wykonywano zewnątrzpłucnową pneumonektomię i następnie napromienianie. Do momentu przedstawienia wyników w postaci doniesienia zjazdowego leczenie zastosowano u 21 chorych w stopniach zaawansowania T1-2 i N0-2 (planowana liczba — 70 chorych) i uzyskano odpowiedzi u 6 (40%) chorych. Leczenie chirurgiczne podjęto u 12 chorych.

Wymienione obserwacje nie uzasadniają podejmowania w ramach praktyki klinicznej prób kojarzenia wstępnej chemioterapii z leczeniem chirurgicznym i następową radioterapią. Stanowią jednak argument przemawiający za koniecznością kontynuowania wielośrodkowych badań klinicznych w tym zakresie, szczególnie wobec potwierdzenia możliwości bezpiecznego łączenia wszystkich metod.

Dyskusja i wnioski

Złośliwy międzybłoniak opłucnej nadal stanowi ogromne wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne. Jest to nowotwór, w którym czynniki rokownicze mają znacznie większe znaczenie dla losów chorych niż stosowane metody leczenia. Fakt rozpoznawania złośliwego międzybłoniaka opłucnej w stadium zaawansowanym u niemal 90% chorych determinuje obecne możliwości leczenia i wyznacza kierunki ewolucji w postępowaniu. Eliminacja narażenia na działanie azbestu w wymiarze ogólnopopulacyjnym jest bez wątpienia najlepszą metodą ograniczenia zagrożenia. Uregulowania, które wprowadzono w latach 70. ubiegłego wieku w niektórych krajach (np. w Norwegii) i polegające na bezwzględnym zakazie importu oraz stosowania azbestu zaczynają obecnie przynosić korzyści w postaci obniżenia liczby zachorowań na złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Z uwagi na fakt znacznie późniejszego wprowadzenia w życie ustawowego obowiązku eliminacji azbestu w Polsce, należy się spodziewać dalszego wzrostu liczby zachorowań na złośliwego międzybłoniaka opłucnej w naszym kraju. Największa liczba zachorowań prawdopodobnie wystąpi w latach 2020–2030. Wynika to z długiego okresu między początkiem ekspozycji i wystąpieniem zachorowania w przypadku narażenia na działanie azbestu (20–40 lat) u osób urodzonych w latach 50. i 60. ubiegłego wieku. W opracowaniach brytyjskich szacuje się, że liczba zgonów z powodu złośliwego międzybłoniaka opłucnej wzrośnie do około 3000 rocznie w 2020 w porównaniu z około 1500 w 2000 roku [31]. Taka sytuacja dotyczy kraju, w którym wysokie narażenie na azbest trwało do połowy lat 80. Zakładając, że w Polsce narażenie to trwało dłużej, największa liczba zachorowań wystąpi w późniejszym okresie.

Wczesne wykrywanie chorób opłucnej, w tym międzybłoniaka, może być kolejnym krokiem w kierunku poprawy rokowania chorych polegającej na wczesnym reagowaniu na objawy (zwłaszcza u osób z grup ryzyka zawodowego) oraz sprawności procesu diagnostycznego. Szczególnie istotnym elementem wydaje się diagnostyka mikroskopowa, którą powinno się prowadzić w ośrodkach specjalistycznych o odpowiednim doświadczeniu i możliwościach wykonywania badań immunohistochemicznych. Dokładnie nie wiadomo, ile wykonano doszczętnych resekcji złośliwego międzybłoniaka opłucnej w Polsce, ale zapewne ich liczba, podobnie jak w innych krajach, jest zbyt niska. Należy jak najszybciej stworzyć wiarygodny rejestr zachorowań, stosowanych metod leczenia chirurgicznego i zachowawczego oraz określić rokowanie w tym nowotworze. Chorych leczonych chirurgicznie powinno się leczyć w ośrodkach o najwyższym poziomie wiedzy i doświadczenia oraz najszerszych możliwościach w celu zapewnienia prawidłowości kwalifikacji chorych do leczenia oraz jego realizacji z uwzględnieniem odpowiedniego postępowania wspomagającego. Jest to szczególnie istotne ze względu na wspomniane wcześniej kontrowersje na temat postępowania chirurgicznego w złośliwym międzybłoniaku opłucnej.

Leczenie zachowawcze chorych z rozpoznaniem złośliwego międzybłoniaka opłucnej przeżyło istotną ewolucję, co szczególnie dotyczy chemioterapii. Droga od całkowitego nihilizmu do racjonalnego podejścia wiąże się z dostępnością nowych leków o lepszym profilu tolerancji i wyższej skuteczności przeciwnowotworowej, ale również z wprowadzeniem bardziej obiektywnych metod oceny odpowiedzi i bardziej wiarygodnych systemów ich klasyfikacji oraz udoskonaleniem możliwości aktywnego leczenia objawowego. Nowe leki cytotoksyczne oraz ukierunkowane molekularnie powinny być nadal przedmiotem badań, których zasadniczym celem powinno być określenie chorych odnoszących rzeczywiste korzyści terapeutyczne. Nowe perspektywy ma radioterapia, którą tradycyjnie uznawano za metodę o ograniczonej wartości w leczeniu chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej z powodów przedstawionych wcześniej. Perspektywy te wynikają z nowych możliwości, które stwarza technika konformalna i modulacja intensywności wiązki promieniowania.

Istotnym elementem postępu w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej może być integracja wszystkich metod w ramach postępowania skojarzonego z udziałem wstępnej chemioterapii i leczenia chirurgicznego oraz radioterapii, a także w przyszłości metod leczenia ukierunkowanych molekularnie. Dotychczas całkowicie nie udowodniono celowości stosowania wstępnej chemioterapii przed leczeniem chirurgicznym lub podejmowania leczenia z udziałem pooperacyjnej chemioterapii i radioterapii. Postępowanie wielodyscyplinarne powinno być nadal przedmiotem perspektywnych badań kli-

nicznych, które należy realizować w ramach ścisłej współpracy ośrodków specjalistycznych. Z tego powodu, w odniesieniu do skojarzonego leczenia złośliwego międzybłoniaka opłucnej uzasadnione wydaje się stworzenie systemu jednostek referencyjnych.

Piśmiennictwo

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2005; 55: 74–108.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2005; 75–78.
3. Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 18–25.
4. Lee W.C., Testa J.R. Somatic alterations in human malignant mesothelioma. *Int. J. Cancer* 1999; 14: 181–188.
5. Boylan A.M. Mesothelioma: new concepts in diagnosis and management. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6: 157–163.
6. Rush V.W. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma: from the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995; 108: 1122–1128.
7. Curran D., Sahmoud T., Therasse P. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer experience. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 145–152.
8. Herndon J.E., Green M.R., Chahinian A.P. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723–731.
9. Edwards J.G., Abrams K.R., Leverment J.N. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731–735.
10. van Ruth S., Baas P., Zoetmulder F.A. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma: a review. *Chest* 2003; 123: 551–561.
11. Sugarbaker D.J., Jaklitsch M.T., Bueno R. i wsp. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 128: 138–146.
12. Maziak D.E., Gagliardi A., Haynes A.E., Mackay J.A., Evans W.K. Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary. *Lung Cancer* 2005; 48: 157–169.
13. Boutin C., Rey F., Viallat J.R. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma: a randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754–758.
14. Bydder S., Phillips M., Joseph D.J. i wsp. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br. J. Cancer* 2004; 91: 9–10.
15. Byrne M.J., Nowak A.K. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 257–260.
16. Berghmans T., Paesmans M., Lalami Y. i wsp. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant pleural mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38: 111–121.
17. Green M.R. The evolving role of gemcitabine and pemetrexed in the management of patients with malignant mesothelioma. *Clin. Lung Cancer* 2002; 3 (supl. 1): 26–29.
18. Muers M.F., Rudd R.M., O'Brien M.E.R. i wsp. BTS randomised feasibility study of active symptom control with or without chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2004; 59: 144–148.
19. Hilaris B.S., Nori D., Kwong E. i wsp. Pleurectomy and intraoperative brachytherapy and postoperative radiation in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984; 10: 325–331.
20. Lee T.T., Everett D.L., Shu H.K. i wsp. Radical pleurectomy/decortication and intraoperative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 124: 1183–1189.
21. Yajnik S., Rosenzweig K.E., Mychalczak B. i wsp. Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 56: 1319–1326.
22. Rusch V., Saltz L., Venkatraman E. i wsp. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 325–331.
23. Colleoni M., Sartori F., Calabro F. i wsp. Surgery followed by intracavitary plus systemic chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Tumori* 1996; 82: 53–56.
24. Antman K., Shemin R., Ryan L. i wsp. Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 147–153.
25. Sugarbaker D.J., Flores R.M., Jaklitsch M.T. i wsp. resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 117: 54–65.
26. Maggi G., Casadio C., Cianci R. i wsp. Trimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 19: 346–350.
27. Calavrezos A., Koschel G., Husselmann H. i wsp. Malignant mesothelioma of the pleura. A prospective therapeutic study of 132 patients from 1981–1985. *Klin. Wochenschr.* 1988; 66: 607–613.
28. Wader W., Kestenholz P., Taverna Ch. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3451–3457.
29. de Perrot M., Ginsberg R., Payne D. i wsp. A phase II trial of induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2003; 41 (supl. 2): 59.
30. Krug L.M., Pass H.I., Rusch V.W. i wsp. A multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl. 16): 665.
31. Treasure T., Waller D., Swift S., Peto J. Radical surgery for mesothelioma. *Br. J. Cancer* 2004; 328: 237–238.